

Assessment of genetic variation as a predictor of smoking cessation success : a promising preventive and intervention tool?

Citation for published version (APA):

Quaak, M. (2012). *Assessment of genetic variation as a predictor of smoking cessation success : a promising preventive and intervention tool?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20120419mq>

Document status and date:

Published: 01/01/2012

DOI:

[10.26481/dis.20120419mq](https://doi.org/10.26481/dis.20120419mq)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



SUMMARY

Although the risk of cigarette smoking is well documented, smoking continues to be the largest preventable cause of disease and premature death throughout the world. Smoking harms nearly every organ of the body, causing many diseases and compromising health of smokers in general. Even at low levels of intensity, smoking raises the risk of disease to about 3 times that of non-smokers and the risk increases even more with a higher intensity of smoking. Health consequences of smoking include many of the diseases with the highest world-wide prevalence, such as cancer, cardiovascular disease (CVD), and chronic respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Moreover, about half of all smokers who continue to smoke will eventually die from a smoking-related disease, resulting in over 6 million deaths world-wide per year. Cessation reverses most adverse effects of smoking, therefore smoking cessation as early as possible is important, but cessation at any age results in meaningful life extensions. However, although the majority of smokers are highly motivated to quit, both smokers and healthcare practitioners are confronted with high relapse rates after initial successful smoking cessation attempts. Even with a combination of pharmacological and behavioural therapy, only 5-30% of the smokers continue to abstain from smoking and therefore often multiple quit attempts are required.

Recent research strongly suggests that smokers vary in their underlying genetic susceptibility to become addicted to smoking. Since pharmacotherapies used for smoking cessation are directed at the pathways involved in ND it is likely that genetic variants in smoking-related pathways will also influence the efficacy of these smoking cessation therapies. Furthermore, genetic variants in genes influencing the metabolism and/or elimination of smoking cessation pharmacotherapy, thereby determining the level and duration of the medication in the body, are also expected to influence the efficacy of smoking cessation treatment. Therefore, cessation rates might be increased by genetic-tailoring of smoking cessation therapy. This is expected to result in a more efficient use of smoking cessation therapies, increased cessation rates and ultimately, in reduced deaths from smoking. To accomplish this, the effect of multiple susceptibility genes as well as their mutual interactions on several smoking cessation therapies will have to be investigated to make genetically based personalized treatments in the near future possible.

In this thesis we therefore investigated the relevance and possibilities of a genetic test determining multiple genetic variants in smoking-related and treatment-related genes to predict the efficacy of different smoking cessation therapies. For this purpose three main research questions were formulated:

- 1) Which candidate genes influence smoking behaviour, and what are the effects of genetic variants in these smoking-related genes on nicotine dependence (ND) (**Chapters 2, 3 and 4**)?
- 2) Which genetic variants influence the efficacy of smoking cessation therapy, in particular antidepressant therapy used for smoking cessation (**Chapters 5, 6 and 7**)?
- 3) What is the knowledge, attitudes and preferences of both smokers and GPs regarding a genetic test for smoking to determine possibilities and barriers for the implementation of such a genetic test in daily medical practice (**Chapters 8 and 9**)?

Chapter 2 comprises a literature review on the influence of genetic variants on smoking behaviour. Research has been focused on two broad classes of genes: 1) genes that may influence the response to nicotine (e.g. nicotine metabolism and nicotinic receptors) and 2) genes that predispose to addictive behaviour due to their effects on key neurotransmitter pathways (mainly dopamine and serotonin). Overall, it seemed that smokers with a reduced nicotine metabolism and increased dopamine levels are less addicted to smoking, smoke fewer cigarettes, have an increased likelihood of quitting and quit for a longer period of time. In contrast, smokers with an increased nicotine metabolism and reduced dopamine levels seemed to be more addicted, had a higher chance of becoming a smoker, a younger age of onset, smoke more cigarettes, and undergo fewer and less successful quit attempts. There also seemed to be a relationship with variants in the nicotinic acetylcholinic receptors and the serotonin pathway, but the nature of this relationship was not yet clear.

In **Chapter 3** the effect of 35 genetic variants in 19 candidate genes on level of ND, (as measured by the Fagerström Test of Nicotine Dependence [FTND]) and level of addiction (low: FTND-score<6 or high: FTND-score≥6) was assessed among smokers participating in four smoking or smoking cessation trials. Several variants in genes in smoking-related pathways were found to influence ND (e.g. *CHRNA4*, *CYP2B6*, *DRD2*, *COMT*, *SLC6A4*, *OPRM1*, *HINT-1*, and *ARRB2*). Overall, genetic variants that increase the sensitivity for smoking (e.g. reward deficit, or higher binding capacity) resulted in increased FTND scores, while genetic variants that increase nicotine availability decreased FTND scores. Moreover, combinations of genetic variants were found to be able to have a significant effect, even if the variants did not show an effect on their own. Therefore, it is important to investigate the effect of multiple genetic variants in smoking-related pathways on ND.

Since it has been suggested that the FTND has a multi-factor structure, the effect of the same 35 genetic variants on the different items of the FTND was subsequently investigated among the participants of the four smoking and smoking cessation trials (**Chapter 4**). In concordance with the results of a principal component analysis (PCA) two groups of items were identified which were influenced by different categories of smoking-related genes: “morning smoking” (especially item 3) seemed to be influenced mainly by genes that influence the response to nicotine (*CHRNA2*, *CHRNA4*, and *CYP2B6*), while “smoking pattern” (items 2, 4, and 6) was mainly associated with genes that influence neurotransmitter pathways (*DRD2*, *DBH*, and *OPRM1*). This information can help in unravelling the pathways involved in the different aspects of ND, which may guide treatment of smokers wanting to quit and the development of new forms of medication to treat the different aspects of ND.

Chapter 5 reviews the literature on the influence of genetic variants on smoking cessation therapy. Since most research has been directed to the two most widely accepted and licensed forms of smoking cessation therapy, nicotine replacement therapy (NRT) and the antidepressant bupropion (Zyban®), this review focused on these two treatments only. Overall, genotypes associated with increased dopamine availability seemed to predict a better response to bupropion, while smokers with genotypes associated with reduced dopamine levels probably achieve better quit rates with NRT. A decreased metabolism for

the drug used, resulted in increased cessation rates as well. Furthermore, smokers with reduced dopaminergic and nicotinic receptor activity variants might experience greater benefit from nicotine spray (NS), while smokers with increased activity variants in the μ -opioid receptor (MOR) may have greater success with transdermal nicotine patches (TN). Variants in the serotonin pathway did not seem to have an effect on quit rates using NRT treatment.

Since it was suggested that variants in the serotonin pathway, and especially the serotonin transporter (SERT), are likely to influence the efficacy of antidepressant therapy used for smoking cessation, in **Chapter 6** the influence of three functional genetic variants in SERT (5-HTTLPR, STin2, and rs25531) on smoking cessation rates in a randomized placebo-controlled trial of bupropion (sustained release; SR) and nortriptyline for smoking cessation was investigated. Both bupropion and nortriptyline were found to be able to increase smoking cessation rates among carriers of high-activity serotonin transporter variants, probably by blocking the serotonin transporter. Therefore, smoking cessation rates using bupropion and nortriptyline might be increased by selecting at forehand individuals with high-activity serotonin transporter variants (about 15% of the population), while the use of antidepressant therapy might be less effective in about 10-30% of the population (e.g. with low serotonin transporter activity).

We subsequently investigated the effect of an extended number of genes and variants in these genes on antidepressant therapy in **Chapter 7**. The effect of the same 35 genetic variants in 19 genes (**Chapter 3**) was investigated among the participants of the randomized placebo-controlled trial of bupropion (SR) and nortriptyline for smoking cessation (**Chapter 5**). Several variants in genes in smoking-related and treatment-related pathways were found to influence cessation rates using bupropion (SR) and nortriptyline treatment (e.g. *CHRNA2*, *CHRNA4*, *DBH*, *TPH1*, *SLC6A4*, *CHAT*, *CYP2D6*, and *CYP2B6*). Some of these variants had comparable effects for both bupropion and nortriptyline treatment, but also some genetic variants were identified that had distinct effects depending on the type of antidepressant that was used. Cessation rates using both bupropion and nortriptyline were found to be increased in the presence of genetic variants associated with a dopamine or serotonin deficiency (e.g. decreased synthesis, increased re-uptake, or increased metabolism). Furthermore, antidepressant therapy seemed to attenuate the decreased cessation rates among individuals with a higher nicotine metabolism (*CYP2D6*), although this was not significant for nortriptyline, possibly because this variant also increases nortriptyline metabolism. Moreover, cessation rates using bupropion were found to be decreased among individuals with a lower bupropion metabolism. On the other hand, a variant in the acetylcholine pathway was found to be associated with nortriptyline only. Finally, variants in nicotinic receptor subunits also seem to play a role, but the nature of this association was not clear.

In **Chapter 8** smokers' knowledge, attitudes, and preferences and their intention to undergo genetic testing was assessed using an online cross-sectional questionnaire among 587 Dutch smokers. Overall, smokers were found to be mildly interested in receiving information and participating in genetic testing for smoking cessation, especially when

offered by their general practitioner (GP). However, knowledge on the influence of genetic factors in smoking addiction and cessation were found to be low. Furthermore, smokers underestimated their chances of having a genetic predisposition and the influence of this on smoking cessation. Participants perceived few disadvantages, some advantages, and showed moderate self-efficacy towards undergoing a genetic test and dealing with the results.

In **Chapter 9** the intention of GPs to offer genetic testing for smoking addiction and cessation, and their knowledge, attitudes and preferences about this subject was assessed using data from a cross-sectional survey among 53 Dutch GPs and 18 students was used. Most GPs were found to undertake several smoking cessation activities in their current situation. And although most GPs knew it is important to stop smoking at any age and this will decrease the chance for smoking-related diseases, knowledge on the efficacy of smoking cessation therapy was found to be relatively low. Knowledge on the influence of genetic factors in smoking addiction and cessation was found to be even much lower. Furthermore, most GPs felt they were not able to offer a genetic test and to deal with the results. They perceived some advantages and disadvantages of genetic testing for smoking. However, most GPs did believe that they are the ones who should provide smokers with more information and the genetic test itself. Overall, most GPs were interested in providing a genetic test for smoking addiction, and even more in a genetic test for smoking cessation.

Chapter 10 summarises the main findings of this thesis. Furthermore, the implications of these findings and recommendations for future research are presented. We found that several genetic variants in smoking-related genes seem to influence ND and the different aspects of ND. This information could help to better understand the biological mechanisms that cause ND and the different aspects of ND. This may guide the development of new pharmacotherapies, since these can then be directed at these pathways, and provide more insight in the underlying mechanisms that influence the different aspects of ND in individual smokers, which could be used to better direct treatment (both pharmacological and non-pharmacological) to the individual needs of smokers who want to stop. Furthermore, several genetic variants in smoking-related and treatment-related genes also seem to influence the efficacy of smoking cessation therapies, and these effects are often distinctive for the different forms of pharmacotherapy, especially when they have a different mechanism of action. Therefore, the use of genetic information has the potential to give directions in determining which treatment would be most effective for an individual smoker thereby increasing smoking cessation rates by selecting at forehand individuals with genotypes that have been shown to increase the efficacy of these treatments. Moreover, our research showed that combinations of genetic variants can have a significant effect, even if the variants do not have an effect on their own. Therefore, it is important to investigate the combined effect of multiple genetic variants in smoking-related, and possibly also treatment-related pathways. And finally, we found that both smokers and GPs seem to be mildly interested in a genetic test for smoking cessation and agree that more information on such a genetic test and the genetic test itself should be offered best by GPs. However, for

successful implementation of genetic testing for smoking in general practice, several issues should be addressed, such as the knowledge on the influence of genetic factors on smoking and smoking cessation, and possibly even genetics in general, and the knowledge on genetic testing, including advantages and disadvantages.

Although much progress has been made in unreveling the effect of genetic variants on smoking behaviour and smoking cessation treatment, and promising results have been found, much research still remains to be done before genetically tailored smoking cessation therapy can be implemented in standard clinical practice. Therefore, in future studies the effect of multiple susceptibility genes as well as their mutual interactions on several smoking cessation therapies should be studied in large-scale, comparable trials in different ethnic/racial and gender groups. Furthermore, prospective trials should be set up to fully confirm the effect of the variants. Finally, several practical, policy and ethical considerations will have to be addressed.





NEDERLANDSE SAMENVATTING

Hoewel de risico's van sigaretroken welbekend zijn, blijft roken de belangrijkste vermijdbare oorzaak van ziekte en vroegtijdig overlijden over de hele wereld. Roken beschadigt vrijwel alle organen in het lichaam, veroorzaakt vele ziekten en doet afbraak aan de algemene gezondheid van rokers. Zelfs bij een lage intensiteit verhoogd roken het risico op ziekte tot ongeveer 3 keer dat van niet-rokers en het risico neemt nog verder toe bij een hogere intensiteit van roken. Roken veroorzaakt veel van de ziekten met de hoogste wereldwijde prevalentie, zoals kanker, hart-en-vaatziekten (HVZ), en chronische longaandoeningen, zoals chronisch obstructief longlijden (COPD) en astma. Bovendien zal ongeveer de helft van alle rokers die blijven roken uiteindelijk sterven aan een roken-gerelateerde ziekte, wat neerkomt op meer dan 6 miljoen doden wereldwijd per jaar. Stoppen met roken voorkomt de meeste nadelige effecten van roken. Daarom is het belangrijk om zo vroeg mogelijk te stoppen, maar stoppen op elke leeftijd resulteert in een toename van de levensverwachting. Echter, hoewel de meerderheid van de rokers zeer gemotiveerd is om te stoppen, worden zowel rokers als zorgverleners geconfronteerd met een hoge kans op een terugval na een aanvankelijk succesvolle stoppoging. Zelfs met een combinatie van hulpmiddelen (nicotinevervangers of medicijnen) en gedragstherapie lukt het slechts 5-30% van de rokers om blijvend te stoppen en daardoor zijn vaak meerdere stoppogingen nodig.

Recent onderzoek wijst er sterk op dat rokers verschillen in hun onderliggende aangeboren gevoeligheid om verslaafd te raken aan roken. En omdat de stoproken behandelingen gericht zijn op de processen die nicotineverslaving veroorzaken is het waarschijnlijk dat aangeboren verschillen in deze roken-gerelateerde genen ook invloed hebben op de werkzaamheid van deze behandelingen. Bovendien, is het waarschijnlijk dat aangeboren verschillen in genen die de afbraak en/of verwijdering uit het lichaam van de stoproken behandelingen beïnvloeden, en dus de hoeveelheid en duur in het lichaam bepalen, ook de effectiviteit van de behandeling beïnvloeden.

Daarom kunnen stoppercentages wellicht worden verhoogd door de stoproken behandeling af te stemmen op deze aangeboren gevoeligheid van individuele rokers. Dit zal naar verwachting resulteren in een efficiënter gebruik van stoproken behandelingen, hogere stoppercentages en uiteindelijk een verminderde sterfte door roken. Om gepersonaliseerde behandelingen op basis van aangeboren verschillen in de nabije toekomst mogelijk te maken zal het effect van meerdere genen, alsmede hun onder-linge interacties op verschillende stoproken behandelingen moeten worden onderzocht.

In dit proefschrift is daarom onderzoek gedaan naar de relevantie en de mogelijkheden van een genetische test die meerdere genetische varianten in roken-gerelateerde en behandeling-gerelateerde genen bepaald om de effectiviteit van de verschillende stop-roken behandelingen te voorspellen. Hiervoor werden drie onderzoeksvragen bekeken:

- 1) Welke kandidaat-genen beïnvloeden het rookgedrag, en wat zijn de effecten van aangeboren verschillen in deze roken-gerelateerde genen op nicotineverslaving (**hoofdstukken 2, 3 en 4**)?

- 2) Welke genetische varianten beïnvloeden de effectiviteit van de stoproken behandelingen, in het bijzonder anti-depressiva (**hoofdstukken 5, 6 en 7**)?
- 3) Wat is de kennis, opvattingen en voorkeuren van zowel rokers als huisartsen ten aanzien van een genetische test voor het roken om de mogelijkheden en grenzen te bepalen voor de invoering van een genetische test in de dagelijkse medische praktijk (**hoofdstukken 8 en 9**)?

Hoofdstuk 2 bestaat uit een literatuurstudie over de invloed van aangeboren verschillen op rookgedrag. Het onderzoek is gericht op twee algemene klassen van genen: 1) genen die de reactie op nicotine beïnvloeden (bijvoorbeeld afbraak van nicotine en nicotine-receptoren) en 2) genen die de kans op verslavend gedrag verhogen vanwege hun effecten op de belangrijkste neurotransmitters in de hersenen (voornamelijk dopamine en serotonine).

Op basis van de literatuur lijken rokers met een verminderde afbraak van nicotine en verhoogde dopamine niveaus minder verslaafd te zijn aan roken, minder sigaretten roken, een verhoogde kans hebben om te stoppen en voor een langere periode stoppen. Rokers met een verhoogde afbraak en een verminderd dopamine niveau, echter, bleken meer verslaafd te zijn, hadden een hogere kans om een roker te zijn, beginnen op een jongere leeftijd met roken, roken meer sigaretten, en ondergaan minder en minder succesvolle stoppogingen. Er bleek ook een relatie met varianten in de nicotine-receptoren en de serotonine pathway te zijn, maar de aard van deze relatie was nog niet duidelijk.

In **hoofdstuk 3** werd het effect van 35 genetische varianten in 19 kandidaatgenen op de mate van nicotineverslaving, (zoals gemeten met de Fagerström Test van de nicotine-afhankelijkheid [FTND]) en het niveau van verslaving (laag: FTND-score < 6 of hoog: FTND-score ≥ 6) onderzocht bij de deelnemers van vier roken of stoproken onderzoeken.

Verschillende varianten in de roken-gerelateerde genen (bijv. *CHRNA4*, *CYP2B6*, *DRD2*, *COMT*, *SLC6A4*, *OPRM1*, *HINT-1* en *ARRB-2*) bleken nicotine-verslaving te beïnvloeden. Over het geheel genomen resulteerden genetische varianten die de gevoeligheid voor het roken verhogen (bijvoorbeeld beloningstekort, of hoger bindend vermogen) in verhoogde FTND-scores, terwijl de genetische varianten die nicotine beschikbaarheid verhogen in lagere FTND-scores.

Bovendien werden combinaties van genetische varianten gevonden die een significant effect hadden, zelfs als de varianten geen effect op zichzelf hadden. Het is dus belangrijk om het effect van meerdere genetische varianten in roken-gerelateerde genen tegelijkertijd op nicotineverslaving te onderzoeken.

Aangezien eerder is gesuggereerd dat de FTND een multi-factor structuur heeft, werd vervolgens het effect van dezelfde 35 genetische varianten op de verschillende onderdelen (vragen) van de FTND onderzocht onder de deelnemers van de vier (stop)roken onderzoeken (**hoofdstuk 4**).

In overeenstemming met de resultaten van de principiële componenten analyse (PCA) werden twee groepen items gevonden die werden beïnvloed door verschillende categorieën van de roken-gerelateerde genen: "s-ochtends roken" (in het bijzonder vraag 3) leek voornamelijk te worden beïnvloed door genen die de reactie op nicotine beïnvloeden (*CHRNA2*, *CHRNA4*, en *CYP2B6*), terwijl "rook-patroon" (vragen 2, 4 en 6) vooral werden beïnvloed door genen in de neurotransmitter pathways (*DRD2*, *DBH*, en *OPRM1*).

Deze informatie kan helpen bij het ontrafelen van de processen die betrokken zijn bij de verschillende aspecten van nicotineverslaving. Dit kan helpen bij de keuze voor een behandeling van rokers die willen stoppen, evenals bij de ontwikkeling van nieuwe vormen van medicatie om de verschillende aspecten van nicotineverslaving te behandelen.

Hoofdstuk 5 geeft een overzicht van de literatuur over de invloed van aangeboren verschillen op stoproken behandelingen. Aangezien de meeste onderzoeken gericht zijn op de twee meest geaccepteerde en erkende vormen van stoproken behandelingen, de nicotinevervangers (NRT) en het antidepressivum bupropion (Zyban®), was deze studie alleen gericht op deze twee behandelingen.

Over het algemeen leken genetische varianten geassocieerd met een verhoogde dopamine beschikbaarheid een betere reactie op bupropion te voorspellen, terwijl rokers met genetische varianten geassocieerd met een verlaagd dopamine-niveau waarschijnlijk betere stoppercentages bereiken met NRT. Een verlaagde afbraak van het gebruikte stoproken middel, resulteerde ook in verhoogde stoppercentages. Verder hadden rokers met een verminderde activiteit van de dopamine- en nicotine-receptoren meer baat bij nicotine spray (NS), terwijl rokers met verhoogde activiteit varianten in de μ -opioïde receptor (MOR) meer succes hadden met transdermale nicotinepleisters (TN). Varianten in de serotonine pathway leken geen effect te hebben op stoppercentages bij het gebruik van NRT behandeling.

Omdat er eerder is gesuggereerd dat varianten in de serotonine pathway, en vooral de serotonine transporter (SERT), de werkzaamheid van antidepressiva gebruikt om te stoppen met roken beïnvloedt, werd in **hoofdstuk 6** de invloed van drie functionele genetische varianten in SERT (5-HTTLPR, STin2, en rs25531) op stoppercentages in een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie van bupropion (vertraagde afgifte, SR) en nortriptyline voor stoppen met roken onderzocht.

Zowel bupropion als nortriptyline bleken stoppercentages te verhogen onder de dragers van hoge activiteit serotonine transporter varianten, waarschijnlijk doordat ze de serotonine transporter blokkeren. Daarom kunnen stoppercentages met het gebruik van bupropion en nortriptyline verhoogd worden door op voorhand mensen met hoge activiteit serotonine transporter varianten te selecteren (ongeveer 15% van de bevolking), terwijl het gebruik van antidepressiva minder effectief lijkt te zijn in ongeveer 10-30% van de bevolking (met een lage serotonine transporter activiteit).

Vervolgens hebben we het effect van een groter aantal genen en varianten in deze genen op antidepressiva onderzocht in **hoofdstuk 7**. Het effect van dezelfde 35 genetische varianten in 19 genen (**hoofdstuk 3**) werd onderzocht bij de deelnemers van de gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie van bupropion (SR) en nortriptyline voor stoppen met roken (**hoofdstuk 5**).

Verschillende varianten in roken-gerelateerde en behandeling-gerelateerde genen bleken de stoppercentages bij het gebruik van bupropion (SR) en nortriptyline te beïnvloeden (bijvoorbeeld *CHRNA2*, *CHRNA4*, *DBH*, *TPH1*, *SLC6A4*, *CHAT*, *CYP2D6*, en *CYP2B6*). Sommige van deze varianten hadden vergelijkbaar effecten voor zowel bupropion als nortriptyline, maar er werden ook een aantal genetische varianten gevonden die verschillende effecten hadden afhankelijk van het type antidepressivum dat werd gebruikt.

Stoppercentages met behulp van zowel bupropion als nortriptyline bleken te worden verhoogd in de aanwezigheid van genetische varianten geassocieerd met een dopamine of serotonine deficiëntie (bijv. verminderde synthese, verhoogde heropname, of verhoogde afbraak). Bovendien, bleken antidepressiva de verlaagde stoppercentages bij personen met een hoger nicotine metabolisme (*CYP2D6*) tegen te gaan, maar dit was niet significant voor nortriptyline, mogelijk omdat deze variant ook de afbraak van nortriptyline verhoogt. Bovendien bleken stoppercentages met bupropion verlaagd te zijn bij personen met een lagere afbraak van bupropion. Aan de andere kant, werd een variant in de acetylcholine pathway gevonden die alleen een effect had op nortriptyline. Tot slot, lijken varianten in nicotinereceptor sub-units ook een rol te spelen, maar de aard van deze associaties was niet duidelijk.

In **hoofdstuk 8** werd de kennis, opvattingen en voorkeuren van rokers en hun intentie om een genetische test voor stoproken te ondergaan onderzocht met behulp van een online cross-sectionele enquête onder 587 Nederlandse rokers.

Over het algemeen bleken rokers enigszins geïnteresseerd te zijn in het ontvangen van informatie en deelname aan een genetische test voor het stoppen met roken, vooral als dit door hun huisarts wordt aangeboden. Echter, de kennis over de invloed van genetische factoren op rookverslaving en stoppen bleek laag te zijn. Bovendien onderschatten de rokers hun kans op een genetische aanleg en de invloed hiervan op stoppen met roken. De deelnemers ervaarden weinig nadelen, een aantal voordelen, en verwachtten enigszins in staat te zijn om een genetische test te ondergaan en het met de resultaten om te gaan (matige self-efficacy).

In **hoofdstuk 9** werd de intentie onderzocht van huisartsen om genetische testen voor rookverslaving en stoproken aan te bieden, en hun kennis, opvattingen en voorkeuren over dit onderwerp met behulp van gegevens uit een cross-sectionele enquête onder 53 Nederlandse huisartsen en 18 studenten.

De meeste huisartsen bleken diverse stoproken activiteiten te ondernemen in hun huidige situatie. En hoewel de meeste huisartsen wisten dat het belangrijk is om te stoppen met roken op elke leeftijd en dat dit de kans op roken-gerelateerde ziekten zal verlagen, bleek de kennis over de effectiviteit van de huidige stoproken

behandelingen relatief laag te zijn. Kennis over de invloed van genetische factoren op rookverslaving en stoppen bleek nog veel lager. Bovendien vonden de meeste huisartsen dat ze niet in staat waren om een genetische test aan te bieden en om te gaan met de resultaten. Ze zagen enkele voordelen en nadelen van een genetische test voor (stop)roken. Echter, de meeste huisartsen waren van mening dat zij degenen zijn die rokers moeten voorzien van meer informatie en de genetische test zelf. Over het geheel genomen waren de meeste huisartsen geïnteresseerd in het aanbieden van een genetische test voor rookverslaving, en zelfs nog meer in een genetische test voor stoproken.

Hoofdstuk 10 vat de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samen. Bovendien worden de implicaties van deze bevindingen en de aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gepresenteerd.

We vonden dat verschillende genetische varianten in roken-gerelateerde genen nicotineverslaving en de verschillende aspecten van nicotineverslaving beïnvloeden. Deze informatie kan helpen om een beter inzicht te verkrijgen in de biologische processen die nicotineverslaving en de verschillende aspecten van nicotineverslaving veroorzaken. Dit kan helpen bij de ontwikkeling van nieuwe farmacotherapieën, omdat deze dan kunnen worden gericht op de processen die nicotineverslaving beïnvloeden. Ook kan het meer inzicht bieden in de onderliggende mechanismen die de verschillende aspecten van nicotineverslaving in individuele rokers beïnvloeden, wat kan worden gebruikt om de behandeling (zowel farmacologisch als niet-farmacologisch) beter af te stemmen op de individuele behoeften van rokers die willen stoppen.

Ook bleken verschillende genetische varianten in roken-gerelateerde en behandeling-gerelateerde genen ook de werkzaamheid van de stoproken behandelingen te beïnvloeden, en deze effecten waren vaak kenmerkend voor de verschillende vormen van farmacotherapie, vooral als deze een ander werkingsmechanisme hadden. Daarom heeft het gebruik van genetische informatie de potentie om richting te geven in de keuze welke behandeling het meest effectief zal zijn voor een individuele roker zodat stoppercentages verhoogd kunnen worden door op voorhand personen te selecteren met aangeboren varianten waarvan is aangetoond dat ze de werkzaamheid van deze behandeling verhogen.

Bovendien, bleek uit ons onderzoek dat combinaties van genetische varianten een significant effect kunnen hebben, zelfs als de varianten op zichzelf geen invloed hebben. Daarom is het belangrijk om het gecombineerde effect van meerdere genetische varianten in roken-gerelateerde, en mogelijk ook behandeling-gerelateerde, genen te onderzoeken.

Tenslotte vonden we dat zowel rokers als huisartsen enigszins geïnteresseerd zijn in een genetische test voor stoppen met roken. Ook zijn zij het erover eens dat meer informatie over een dergelijke genetische test en de genetische test zelf het beste kan worden aangeboden door huisartsen. Echter, voor een succesvolle invoering van een genetische test voor het roken in de huisartsenpraktijk moeten nog een aantal problemen worden aangepakt, zoals de kennis over de invloed van genetische

factoren op roken en stoppen met roken, en mogelijk zelfs genetica in het algemeen en de kennis over genetische testen, waaronder de voordelen en nadelen ervan.

Hoewel er veel vooruitgang is geboekt in het ontrafelen van het effect van aangeboren verschillen op rookgedrag en stoproken behandelingen, en veelbelovende resultaten zijn gevonden, moet nog veel onderzoek gedaan worden voordat gepersonaliseerde stoproken behandelingen op basis van aangeboren gevoeligheid kan worden toegepast in de klinische praktijk. Daarvoor moet in toekomstige studies het effect van meerdere genen en hun onderlinge interacties op verschillende stoproken behandelingen worden onderzocht, in grote, vergelijkbare studies in groepen met verschillende etnische achtergronden en/of geslacht. Bovendien moeten prospectieve studies worden opgezet om het effect van de varianten volledig te bevestigen. Tenslotte, zullen een aantal praktische, beleidsmatige en ethische overwegingen moeten worden aangepakt.